

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

**эксперта диссертационного совета 14.24.694 при Национальном центре кардиологии и терапии имени академика М.М. Миррахимова и Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева доктора медицинских наук, профессора Сарыбаева Акпая Шогайбовича по диссертации Токтогуловой Нургуль Асылбековны на тему: «Этиопатогенетические и клинические особенности, темпы развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в горных условиях Кыргызстана», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.04 – внутренние болезни; 14.03.03 – патологическая физиология.**

Рассмотрев представленную соискателем Токтогуловой Нургуль Асылбековной диссертацию, пришел к следующему заключению:

**1. Соответствие работы специальности, по которой дано право диссертационному совету принимать диссертации к защите**

Представленная докторская диссертация соответствует профилю диссертационного совета. В работе изучены особенности течения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у жителей, проживающих в низко- и среднегорных регионах Кыргызстана с определением чувствительности к инновационному препарату эмпаглифлозину *ex vivo*, что в полной мере отвечает паспорту специальности **14.01.04-внутренние болезни**. В диссертации также представлены результаты экспериментальной работы, где исследованы особенности влияния гипобарической барокамерной гипоксии на течение неалкогольной жировой дистрофии печени у крыс, что также отвечает паспорту специальности **14.03.03 – патологическая физиология**.

**2. Целью диссертации являлось - изучить этиопатогенетические, клиничко-лабораторные и морфологические особенности поражения печени у лиц с НАЖБП в горных условиях Кыргызстана для оптимизации диагностики, контроля стратегических рисков и оценки прогноза заболевания.**

Поставленная цель достигнута решением следующих задач:

**Клиническая часть:**

1. Изучить частоту встречаемости ультразвуковых признаков (УЗ) признаков жировой инфильтрации печени и сочетанных патологий у больных, обращающихся за лечением по поводу любого заболевания в стационар, и у здоровых лиц молодого возраста, с учетом их образа жизни и питания;

2. Определить распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и структуру коморбидной патологии у лиц с НАЖБП, проживающих в низко- и среднегорных регионах Кыргызстана;

3. Изучить особенности антропометрических показателей и их вклад в прогрессирование НАЖБП у больных, проживающих в условиях низкогорья и среднегорья;

4. Изучить особенности биохимических показателей у больных с НАЖБП в горных регионах Кыргызстана в зависимости от стадии заболевания (НАЖГ и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ));

5. Оценить влияние фактора высокогорья на риск развития фиброза печени у больных с НАЖБП;

6. Изучить уровень цитозольного АТФ у больных с НАЖБП и сахарным диабетом 2 типа (СД2), проживающих в условиях низкогорья и среднегорья Кыргызстана с определением чувствительности к инновационному препарату эмпаглифлозину *ex vivo*.

### **Экспериментальная часть**

7. Изучить особенности и темпы нарушения биохимических показателей, состояние про- и противовоспалительных цитокинов у крыс с экспериментальной НАЖБП при гипобарической барокамерной гипоксии;

8. Исследовать изменение микроциркуляторного русла и паравазального окружения в печени у крыс с экспериментальной НАЖБП под действием барокамерной гипобарической гипоксии;

9. Оценить морфометрические показатели гепатоцитов крыс с экспериментальной НАЖБП при воздействии гипобарической барокамерной гипоксии;

10. Изучить эффективность различных схем лечения НАЖБП в условиях барокамерной гипобарической гипоксии.

### **Соответствие объекта исследования цели и задачам диссертационной работы:**

Клиническая часть материала включала в себя 6720 посетителей кабинета ультразвуковой диагностики городской клинической больницы №1 и 733 пациентов, проживающих в условиях низкогорья и среднегорья Кыргызстана.

Экспериментальная часть материала выполнена на 191 беспородных крысах-самцах.

Для решения поставленных задач, клинический раздел работы состоял из пяти частей, последовательно и логически исполнявшихся по ходу исследования.

*На первом этапе* установлена распространенность НАЖБП по данным ультразвукового исследования (УЗИ) печени у жителей КР, наблюдавшихся в лечебных учреждениях, и у одномоментного сплошного обследования студентов медицинского вуза.

*На втором этапе* изучены особенности питания, физической активности (ФА), распространенность факторов риска ССЗ и сочетанных состояний у жителей низкогорья и (среднегорья) с НАЖБП.

*На третьем этапе* автор исследовала особенности НАЖБП у лиц, проживающих в условиях низкогорья и среднегорья. Примечательно, что

исследование было спланировано таким образом, чтобы оценить вклад наиболее доступных для определения параметров диагностики НАЖБП. Изучались антропометрические и рутинные лабораторные показатели, с помощью которых можно было дифференцировать стадии НАЖБП и рассчитать показатели фиброза.

**На четвертом этапе** изучали риск развития фиброза печени у жителей низкогорья и среднегорья с НАЖБП. Было найдено, что в отличие от низкогорцев, жители среднегорья демонстрировали более чем двухкратный (в 2,5 раза) прирост FIB-4 уже на стадии НАСГ, а сочетание с СД2 обуславливало почти трёхкратное повышение индекса фиброза (!!!).

**На пятом этапе** изучены особенности энергетического обмена у жителей низкогорья и среднегорья при НАЖБП и сахарном диабете 2 типа, а также проведена оценка эффективности влияния эмпаглифлозина *ex vivo* на соответствующие показатели крови у больных с НАЖБП и СД 2.

### **Актуальность темы диссертации**

На сегодняшний день практически повсеместно наблюдается все возрастающее увеличение заболеваний печени, что обусловлено, среди прочих, повышением частоты факторов риска – избыточной массы тела, ожирения и метаболического синдрома. Примечательно, что НАЖБП выходит на первое место среди причин пересадки печени во всем мире. Глобальная распространенность НАЖБП достигает 25 - 38 %. К сожалению, популяционных исследований, касающихся распространенности НАЖБП в Кыргызстане до настоящего времени не проводилось. Также отсутствуют данные по распространенности жирового гепатоза у жителей, обращающихся в лечебные учреждения по любому поводу.

К настоящему времени установлена тесная взаимосвязь патогенетических механизмов нарушений углеводного обмена и НАЖБП у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2), которая объясняет высокую глобальную распространенность НАЖБП среди пациентов с СД2 (55,5%). Более того, у больных с НАЖБП в 2,6 раза выше распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), особенно пациентов с выраженным фиброзом или циррозом ( $\geq$  F3 стадии фиброза) !!!

К вышесказанному следует добавить, что более половины территории Кыргызстана лежит на высотах от 1000 до 3000 м над уровнем моря, а треть – на высотах от 3000 до 4000 м и, соответственно, значительная часть населения нашей республики проживает в горных условиях. На человека в горах действует целый комплекс различных факторов, ведущим из которых является гипоксия. Поэтому, изучение особенностей течения НАЖБП в условиях высокогорья и среднегорья является особенно актуальным, если учесть тот факт, что гипоксия первостепенно влияет на энергетический обмен в клетке, а уровень внутриклеточного АТФ может являться существенным фактором, влияющим на темпы прогрессирования НАЖБП в условиях высокогорья. Более того, метаболический профиль НАЖБП в особых, уникальных по своей природе климато-географических условиях республики не изучался. Совершенно не исследованы также факторы риска НАЖБП и её

коморбидность у взрослого населения, проживающих на различных высотах. Соответственно, непонятны механизмы и скорость прогрессирования НАЖБП в наших горных условиях.

Учитывая все вышесказанное, весьма интересным и перспективным направлением научных изысканий представляется изучение многих аспектов НАЖБП в условиях горной гипоксии в составе искомого континуума.

### **3. Научные результаты**

В работе представлены научно обоснованные как практические, так и теоретические результаты, совокупность которых имеет весьма полезное, интересное и немаловажное значение для развития медицинской науки и практики в области внутренних болезней.

#### **3.1. Научная новизна полученных результатов:**

Впервые выявлено, что распространённость ультразвуковых признаков жировой инфильтрации печени у взрослых, обращающихся за лечением по поводу любого заболевания в клиники города Бишкек, составляет 61%, а среди здоровых лиц молодого возраста достигает 28%.

Впервые показано, что в настоящее время жители низкогорья и среднегорья с НАЖБП не имеют достоверных различий в рационе питания и недостаточную (низкую) двигательную активность.

Впервые изучена коморбидная патология у жителей высокогорья с НАЖБП, и показано преобладание среди них КБС, АГ, ХОБЛ и ХБП.

Кроме того, впервые в структуре НАЖБП у этнических кыргызов была определена доля «худощавого» фенотипа, которая составляла от 19,8% до 25,2%, и в тоже время сочеталась с высокими показателями процента жира в теле.

Впервые выявлено, что высотная гипоксия нивелирует синдром цитолиза и менее выражены у среднегорцев нарушения липидного обмена, вероятно связанного с гипозергозом в условиях гипоксии, однако сочетание с СД2 значительно усугубляет и ускоряет прогрессирование НАСГ, проявляющийся в трёхкратном ускорении формирования фиброза печени и сочетающийся с падением цитозольного АТФ.

Впервые доказано, что популяции среднегорцев при НАЖБП и СД2 типа демонстрируют наибольшую чувствительность к инновационному препарату эмпаглифлозину, весьма примечательный факт, но который требует продолжения исследований для дальнейшего подтверждения.

Впервые выявлено, что группа животных с экспериментально-моделированной НАЖБП, подвергавшаяся воздействию барокамерной гипоксии, отличается низким темпом прироста печеночных ферментов, активацией провоспалительных цитокинов, отсутствием выраженного увеличения площади гепатоцитов, но значительным нарастанием объема ядра.

3.2. Материал диссертации, описание методик сбора материалов, аргументация научных выводов, а также результаты исследования вкупе с адекватной статистической обработкой их, позволяют заключить, что научные выводы обоснованы.

**3.3. Теоретическое значение работы** заключается в использовании полученных результатов в обучающем процессе студентов высших медицинских учреждений, клинических ординаторов и в клинической практике гастроэнтерологов, гепатологов, терапевтов и семейных врачей, а также в получении фактов, требующих продолжения и углубления исследований, касающихся новых аспектов влияния гипоксии на патогенетические механизмы развития и прогрессирования НАЖБП.

**3.4. Соответствие квалификационному признаку:** представленная диссертация на соискание ученой степени доктора наук является индивидуальной научно-квалификационной работой, представленной в виде специально подготовленной рукописи, содержание которой полностью отвечает решению задач, имеющих значение для соответствующей отрасли знаний.

**4. Практическая значимость полученных результатов** для терапевтической службы Кыргызской Республики.

Обоснована необходимость комплексного обследования больных с НАЖБП, с целью ранней диагностики ее формы, активности и ассоциированных с ней метаболических факторов риска ССЗ и СД2 относительно высоты проживания.

На основании полученных данных, определены критерии для формирования групп пациентов с повышенным риском развития фиброза печени с учетом особенностей патогенеза НАЖБП в зависимости от высоты проживания, позволяющие проводить целенаправленную профилактику и эффективное лечение.

Результаты, полученные при изучении взаимосвязи НАЖБП и выявленных сопутствующих заболеваний, предполагают поэтапное внедрение алгоритмов ведения коморбидных пациентов с НАЖБП.

Проведенное сопоставление клинико-лабораторных и морфологических данных НАЖБП, а также особенностей ответа на инновационный препарат эмпаглифлозин, позволяет персонифицировать подходы к диагностике и лечению НАЖБП с и без СД2 у больных, проживающих в условиях низкогорья и среднегорья.

Предложенная методика определения цитозольного АТФ на примере применения эмпаглифлозина, основанного на оригинальном химическом анализе люминесцентной жизнеспособности клеток, может применяться на практике с целью персонализированной оценки ответа на различные дозы лекарственных препаратов. Однако требуются дальнейшие исследования в этом направлении с сопоставлением с клиническими лабораторными данными.

Экспериментально обоснованная и показанная на практике эффективность применения комбинации витамина Е и здоровой диеты в лечении разных форм НАЖБП в условиях гипобарической гипоксии позволяет обосновать это в практике ведения пациентов с НАЖП.

Автором получен патент на изобретение «Способ моделирования гипоксической неалкогольной жировой болезни печени».

Кроме того, в процессе проведения исследования основана Кыргызско-Европейская лаборатория трансляционной медицины на базе КГМА им. И.К. Ахунбаева.

**5. Соответствие автореферата содержанию диссертации.**  
Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, поставленным в ней целям и задачам исследования.

**6. Вопросы и замечания:**

6.1. По какой методике высчитывалось процентное содержание жира в организме исследуемых? Проводилась ли им исследование на соответствующем оборудовании?

6.2. С чем Вы связываете усугубление и ускорение НАСГ у жителей высокогорья с сахарным диабетом 2 типа?

6.3. Имелись ли различия в частоте и тяжести НАСГ у жителей низко- и среднегорья без коморбидной патологии, в частности без сахарного диабета 2 типа?

6.4. В Вашем исследовании группа животных с экспериментально-моделированной НАЖБП, подвергавшаяся воздействию барокамерной гипоксии, отличалась низким темпом прироста печеночных ферментов, активацией провоспалительных цитокинов, отсутствием выраженного увеличения площади гепатоцитов, но значительным нарастанием объема ядра. В какой степени экспериментальная прерывистая барокамерная гипоксия соответствует клиническим исследованиям, проведенным Вами на практике, тем более клинические исследования Вы проводили на среднегорье, где горная гипоксия не так выражена?

6.5. Насколько и в какой степени была необходимость в проведении экспериментальной части исследований с использованием прерывистой барокамерной гипоксии?

6.6. Встречающиеся немногочисленные грамматические и стилистические погрешности могут быть устранены в техническом порядке, они непосредственно указаны автору.

**7. Предложения:** желательно внести поправки в диссертацию согласно вышеприведенным замечаниям и продолжить это направление исследований, обязательно включить в дальнейшем жителей высокогорья (выше 2400 м над уровнем моря).

**8. Рекомендация:**

Рекомендую:

**В качестве ведущей организации** Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, г. Москва, где работают доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни; 14.03.03 – патологическая физиология.

**1. Первым официальным оппонентом** – доктора медицинских наук, профессора А.Ш. Сарыбаева – старшего научного сотрудника, профессора Национального Центра кардиологии и терапии имени академика М.М. Миррахимова, имеющего публикации, близкие к проблеме данной работы:

- Полупанов А.Г., Дуйшеналиева М.Т., Сарыбаев А.Ш. и др. Распространенность абдоминального ожирения и ассоциированных с ним факторов среди сельских жителей чуйского региона Киргизской республики (по результатам исследования интерэпид) // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25., № 3. – С. 30-35.

- Чазова И.Е., Шестакова М.В., Сарыбаев А.Ш. и др. Евразийские рекомендации по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у больных с диабетом и предиабетом // Евразийский кардиологический журнал. – 2021. – № 2 (35). – С. 6-61.

**2. Вторым официальным оппонентом** – доктора медицинских наук, профессора В.С. Рахметову - профессора кафедры внутренних болезней НАО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан), Председателя Общества специалистов гепатологического и гастроэнтерологического профиля, близкие к проблеме данной работы:

- Нерсесов, А. В., Кайбуллаева, Д. А., Рахметова, В. С. и др. Опыт применения гимекромона в условиях реальной клинической практики: результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования в Республике Казахстан //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2022. – Т. 31. – №. 5. – С. 34-50.

- Рахметова В. С. и др. Клинический случай лечения первичного билиарного цирроза печени мононуклеарными клетками аутологичного костного мозга //Клиническая медицина Казахстана. – 2015. – №. 1 (35). – С. 62-65.

- Rakhmetova V. et al. Clinical cases of treatment of patient with primary biliary cirrhosis by autologous bone marrow cell transplantation //Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan. – 2015. – Т. 1. – №. 35. – С. 62-65.

**3. Третьим официальным оппонентом** – доктора медицинских наук, профессора Б.А. Эраалиева – заведующего отделением гнойной хирургии Национального хирургического центра имени академика М. М. Мамакеева, близкие к проблеме данной работы:

- Жортучиев Р.К., Чапыев М.Б., Эраалиев Б.А. Сравнительная оценка результатов эндовидеохирургических вмешательств при желчекаменной болезни// Научное обозрение. Медицинские науки. 2019. № 1. С. 16-20.

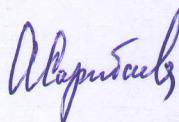
- Ниязов Б.С., Динлосан О.Р., Эраалиев Б.А. и др. Особенности течения раневого процесса в условиях адаптации и деадаптации к высокогорью (обзор литературы) // Вестник Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева. 2017. № 3. С. 154-159.

- Ниязов Б.С., Динлосан О.Р., Эраалиев Б.А. и др. Сравнительная характеристика течения раневого процесса в период деадаптации к высокогорью // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. 2016. № 3. С. 46-50.

**9. Заключение:** диссертационная работа Токтогуловой Н.А. по актуальности поставленных задач, объёму проведенных исследований и их научной новизне, практической значимости полученных выводов является законченной самостоятельной научной работой, соответствующей требованиям положения НАК при Президенте Кыргызской Республики, предъявляемым к докторским диссертациям. Работа может быть представлена к публичной защите на специализированном совете по специальности 14.01.04 – внутренние болезни; 14.03.03 – патологическая физиология после коррекции с учетом вышеперечисленных замечаний и поправок.

**Эксперт диссертационного совета, рассмотрев представленные документы, рекомендует диссертационному совету 14.24.694 при НЦКиТ имени академика М.М. Миррахимова и КГМА имени И.К. Ахунбаева д.м.н. принять диссертацию на тему: «Этиопатогенетические и клинические особенности, темпы развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в горных условиях Кыргызстана», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.04 – внутренние болезни; 14.03.03 – патологическая физиология.**

Эксперт:  
д.м.н., профессор



Сарыбаев А.Ш.

Подпись эксперта ДС заверяю:

Ученый секретарь диссертационного  
совета 14.24.694, кандидат  
медицинских наук, доцент



Абилова С.С.

02.04.2024г.

